

ORAL BETA-LAKTAMLARDA BİYİYARARLANIM, FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK İLİŞKİLER

Haluk VAHABOĞLU

Tüm ilaçların olduğu gibi antibiyotiklerin de "therapeutic range" yani tedavi edici aralığı vardır. Bu aralık antibiyotiğin bir mikroorganizmayı inhibe etmesi için yeterli en düşük miktar ile organizmaya zarar vermeyeceği en yüksek miktar arasında kalan aralıktır. Teorik olarak etkin bir "antibiyotik tedavisi" infeksiyon olan dokuda, organizmaya zarar vermeyecek, ancak mikroorganizmayı baskılayacak (çoğalmasını durduracak) kadar aktif madde bulunması ile sağlanır.

Pratik olarak dokulardaki antibiyotik miktarı ölçülemediği için antibiyotiklerin etkinliklerini kıyaslamada kan düzeyleri temel alınır ve "zamana göre kan düzeyi eğrisi" etkinlik, yan etki açısından değerlendirilir. İşte bu zamana göre kan düzeyleri, alınan antibiyotiğin vücutta çözünüşü, emilimi, dağılımı ve uzaklaştırılışı ile doğrudan ilişkilidir.

Biyoyararlanım, bir antibiyotiğin aktif bileşik ya da etkin molekülünün, ilaç formunun alınmasından itibaren, sistemik dolaşıma geçme miktar ve hızıdır. Bir antibiyotiğin kan düzeylerini zamana bağımlı olarak ölçersek zamana göre kan düzeyi eğrisi elde ederiz. Bu eğri ilacın alınmasından sonra yükselip pik yapan ve yarılanma ömrüne göre de düşen bir eğridir ve bu eğrinin altında kalan alana "area under the curve" (AUC) denir. Bir antibiyotik damar yolu (IV) dışında ağızdan, kas içine ya da rektal yoldan alındığında damar yoluna göre daha farklı bir eğri ve farklı AUC oluşur. İşte bu farklılıklar o ilaç formunun biyoyararlanım farkıdır.

Peki biyoyararlanım ya da başka bir değişle oluşan zaman-kan düzeyi eğrisi ve AUC tedavi edici etkinlik açısından ne anlama gelmektedir ve bu farklılıklar önemli midir? Bu soruyu a) AUC yani zaman konsantrasyon ilişkisi, zamana bağımlı ve konsantrasyona bağımlı etki, b) Konsantrasyon ve zamanın prognostik değeri ve c) Medikal pratikte biyoyararlanımın önemi açılarından değerlendirmek gerekir.

Çeşitli antibiyotiklerin zaman ve konsantrasyona (kan düzeyi) bağımlı bakterisidal etkileri incelendiğinde aminoglikozitler ve fluorokinolonların konsantrasyona bağımlı, beta-laktam antibiyotiklerin zamana bağımlı bakterisidal etki gösterdikleri görülmüştür (2,5). Basitçe şöyle anlatılabilir: aminoglikozitler ve fluorokinolonlar ne kadar yüksek konsantrasyona çıkarsa yani doz artarsa o kadar bakterisidal olmaktadır (1). Daha da önemlisi, bu konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikler yani aminoglikozitler ve fluoroki-

nolonlar kısa sürede yüksek doza çıktıklarında, mesela günlük doz üçe bölünmüş değil de bir kerede verildiğinde, daha fazla post antibiyotik etki göstermektedirler ya da en azından post-antibiyotik etkileri azalmamaktadır (2,3). Bu bulgular in-vivo deneylerde de yinelenmiştir (4). Konsantrasyona bağlı etki ve uzamış post-antibiyotik etki günümüzde aminoglikozit ve fulorokinolonların günlük tek doz (total dozun tek seferde verilmesi) uygulanabilmesinin temelini oluşturmuştur. Oysa beta-laktam antibiyotiklerde durum farklıdır: bu grup antibiyotik ilgili mikroorganizma ile inhibe ettiği MIC düzeyinin üstünde ne kadar uzun temas halinde kalırsa o kadar etkin olmaktadır. Yani 24 saatlik zaman dilimi içinde, ilaç kan seviyesinin MIC düzeyini zaman birimi olarak ne kadar uzun süre aştığı önem kazanır. Bu da beta-laktam antibiyotikleri bölünmüş dozlar halinde vermemizi gerekli kılmaktadır.

Bu farmakodinamik çalışmalar esnasında AUC/MIC, T>MIC gibi bazı indeksler kullanılarak verilen antibiyotiğin infeksiyonu tedavi etmedeki başarısı öngörülebilir.

Buraya kadar antibiyotiklerin farmakodinamik farklılıklarını tartıştık ve aslında etkinliklerinin farmakokinetik farklılıklara sıkı sıkıya bağlı olduğunu gördük. Yani bir antibiyotik farklı doz aralıklarında verilirse ya da farklı çözülme ve emilme özelliklerinde ise aynı etkin maddeyi taşısa da pekala farklı etkinlik gösterebilmekte, birisi etkin olurken, diğeri daha az etkin olabilmektedir. Mesela oral kullanılan antibiyotikler için farklı üretim süreçlerinde üretilmiş olmaları, farklı formlarda olmaları (süspansiyon ve tablet gibi) ya da alındıkları esnada midenin dolu olması, pH'sı gibi özellikler pekala antibiyotiğin kan düzeyini ve bu düzeyin oluşum hızını etkileyecek ve farklı başarı gösterecektir. Bu farklılıklar biyoyararlanım farklılıklarıdır.

Beta-laktam antibiyotikler zamana bağımlı etki gösterdikleri için, oral beta-laktamlar söz konusu olunca emilim süresinin yavaş ve düzenli olması ve ilaç kan seviyesinin, etken mikroorganizma için MIC yani en düşük inhibe edebilen dozun üzerinde doz aralığının % 40'ından fazla kalması hedeflenir.

En sık kullanılan oral beta-laktamlar, ampisilin, amoksisilin, sefuroksim aksetil ve sefiksime bu açılarından değerlendirilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Craig WA, Ebert SC: Killing and regrowth of bacteria in-vitro: a review, *Scand J Infect Dis 74 (Suppl):63* (1990).
- 2- Gould IM, Milne K, Jason C: Concentration-dependent bacterial killing, adaptive resistance and post-antibiotic effect of ciprofloxacin alone and in combination with gentamicin, *Drugs Exp Clin Res 16:621* (1990).
- 3- Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ: Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro, *J Antimicrob Chemother 33:937* (1994).
- 4- Leggett JE, Ebert S, Fantin B, Craig WA: Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models, *Scand J Infect Dis 74 (Suppl):179* (1990).
- 5- Vogelman B, Craig WA: Kinetics of antimicrobial activity, *J Pediatr 108:835* (1986).